

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000616

International filing date: 15 March 2005 (15.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0402671
Filing date: 16 March 2004 (16.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 27 May 2005 (27.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 MARS 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REMISE DE L'INVENTAIRE
DATE **16 MARS 2004**
LIEU **75 INPI PARIS 26Bis SP**
0402671
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI **16 MARS 2004**

Vos références pour ce dossier
(facultatif) RS 010 FR - AB/CG

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*03

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur André BOURGOUIN
IPSEN - S.C.R.A.S.
Direction de la Propriété Intellectuelle
24 rue Erlanger
75781 PARIS CEDEX 16

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de brevet

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de
brevet européen

Demande de brevet initiale

Cochez l'une des 4 cases suivantes

☒☐☐☐☐☐☐

Date

Date

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Système catalytique de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale☐ Personne physiqueNom
ou dénomination sociale

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

Code postal et ville

Pays

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)

Société par Actions Simplifiée

[3 0 8 1 9 7 1 8 5]

[7 4 1 J]

42 rue du Docteur Blanche

[7 5 0 1 6] PARIS

FRANCE

Française

01 44 30 43 43

N° de télécopie (facultatif) 01 44 30 43 21

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»
Remplir impérativement la 2^{ème} page



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES FICHES **16 MARS 2004** Réserve à l'INPI
 DATE **75 INPI PARIS 26Bis SP**
 LIEU **0402671**
 N° D'ENREGISTREMENT
 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)			
Nom		BOURGOUIN	
Prénom		André	
Cabinet ou Société		BEAUFOUR IPSEN - S.C.R.A.S. Direction de la Propriété Intellectuelle	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 12525	
Adresse	Rue	24 rue Erlanger	
	Code postal et ville	75 178 PARIS CEDEX 16	
	Pays	FRANCE	
N° de téléphone (facultatif)		01 44 96 10 10	
N° de télécopie (facultatif)		01 44 96 13 42	
Adresse électronique (facultatif)		andre.bourgouin@ipsen.com	
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
 A. BOURGOUIN, Mandataire			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Système catalytique de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide

La présente invention concerne un système catalytique de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle, ledit système constitué d'une résine échangeuse
5 d'ions à caractère acide fort comme catalyseur et d'un additif de (co)oligomérisation. La présente invention concerne également un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide comprenant l'utilisation d'un tel système catalytique.

De nos jours, une attention croissante est portée aux polymères synthétiques pour l'élaboration d'organes artificiels et la formulation de médicaments [*Chem. Eng. News*
10 **2001**, 79 (6), 30]. Les polymères concernés doivent respecter un certain nombre de critères et, en particulier, ils doivent être biocompatibles. Le caractère biodégradable est un avantage supplémentaire si le polymère doit être éliminé après une période appropriée d'implantation dans un organisme. A cet égard, les copolymères à base d'acide lactique et glycolique (PLGA) présentent un très grand intérêt car ils sont
15 sensibles à l'hydrolyse et sont dégradés *in vivo* avec libération de sous-produits non-toxiques. Le champ d'application des PLGA est très vaste (*Adv. Mater.* **1996**, 8, 305 et *Chemosphere* **2001**, 43, 49). Dans le domaine chirurgical, ils sont utilisés pour la synthèse de fils multi-brins, de sutures, d'implants, de prothèses... En pharmacologie, ils permettent l'encapsulation, le transfert et la libération contrôlée de principes actifs.

Pour toutes ces applications, le facteur clé est la vitesse de dégradation des PLGA qui dépend bien sûr de leur structure (longueur de chaîne, dispersité, proportion, stéréochimie et enchaînement des monomères...). Ces dernières années, de nombreux travaux ont donc été consacrés à la mise au point de catalyseurs et/ou amorceurs de
20 (co)polymérisation, c'est-à-dire de polymérisation ou de copolymérisation, du lactide et du glycolide permettant de préparer des PLGA de structure contrôlée.
25

L'utilisation de systèmes métalliques conduit le plus souvent à une contamination des copolymères ainsi obtenus par la présence de sels métalliques, ce qui constitue parfois une limitation importante selon les applications envisagées. La mise au point de systèmes non-métalliques permettant la (co)polymérisation contrôlée du lactide et du
30 glycolide constitue donc un enjeu majeur. La présente invention s'inscrit dans ce cadre

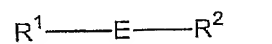
et concerne plus particulièrement les (co)polymères du lactide et du glycolide de faible masse, c'est-à-dire les (co)oligomères du lactide et du glycolide.

La déposante propose donc un système catalytique simple, constitué d'un catalyseur et d'un additif de (co)oligomérisation, et qui permet de contrôler la longueur de chaîne mais également la nature des extrémités de chaîne des (co)oligomères préparés.
5 L'utilisation d'une résine échangeuse d'ions comme catalyseur permet de séparer les oligomères du catalyseur de façon simple et efficace, le catalyseur pouvant être réutilisé sans perte d'activité.

La présente invention a donc pour objet un système catalytique constitué

10 (a) d'un catalyseur polymérique de type résine échangeuse d'ions à caractère acide fort (1), et

(b) d'un additif de (co)oligomérisation de formule générale (2)



(2)

dans laquelle

15 E représente un élément du groupe 16 ;

R^1 représente un atome d'hydrogène ou de deutérium ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ou de deutérium, ou un groupe de formule $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;

E_{14} est un élément du groupe 14 ;

20 R_{14} , R'_{14} et R''_{14} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; l'atome de deutérium ; l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, et dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, hydroxy, alkyle, alkoxy, cycloalkyle, cycloalkoxy, aryle, aryloxy, carboxy, alkoxycarbonyle, cycloalkoxycarbonyle et aryloxycarbonyle,

25 pour la (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle.

L'expression halo signifie fluoro, chloro, bromo ou iodo, et de préférence chloro. L'expression alkyle représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié et en particulier un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle. Le terme alkoxy désigne les radicaux dans
30 lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le terme alkoxycarbonyle désigne de préférence

les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle.

Les radicaux cycloalkyles sont choisis parmi les cycloalkyles monocycliques saturés ou insaturés. Les radicaux cycloalkyles monocycliques saturés peuvent être choisis
5 parmi les radicaux ayant de 3 à 7 atomes de carbone tels que les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Les radicaux cycloalkyles insaturés peuvent être choisis parmi les radicaux cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentadiène, cyclohexadiène. Le terme cycloalkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical cycloalkyle est tel que défini ci-dessus
10 comme par exemple les radicaux cyclopropyloxy, cyclobutyloxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, cycloheptyloxy, cyclobutényloxy, cyclopentényloxy, cyclohexényloxy, cyclopentadiényloxy, cyclohexadiényloxy. Le terme cycloalkoxycarbonyle désigne les radicaux dans lesquels le radical cycloalkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux cyclopropyloxycarbonyle,
15 cyclobutyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle, cycloheptyloxycarbonyle, cyclobutényloxycarbonyle, cyclopentényloxycarbonyle, cyclohexényloxycarbonyle.

Les radicaux ayles peuvent être de type mono ou polycycliques. Les radicaux ayles monocycliques peuvent être choisis parmi les radicaux phényle optionnellement
20 substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle tel que tolyle, xylyle, mésityle, cuményle. Les radicaux ayles polycycliques peuvent être choisis parmi les radicaux naphtyle, anthryle, phénanthryle. Le terme aryloxy désigne les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux phényloxy, tolyloxy, naphtyloxy, anthryloxy et phénanthryloxy. Le terme
25 aryloxycarbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryloxy est tel que défini ci-dessus, comme par exemple phényloxycarbonyle, tolyloxycarbonyle.

Dans la présente demande, le terme (co)oligomérisation signifie oligomérisation ou cooligomérisation avec des degrés de polymérisation (DP) inférieurs à 30. Ainsi la
30 (co)oligomérisation du lactide et du glycolide couvre l'oligomérisation du lactide, l'oligomérisation du glycolide mais également la cooligomérisation du lactide et du glycolide.

De préférence, dans un système catalytique selon la présente invention, la quantité de monomère par rapport à l'additif de (co)oligomérisation est comprise entre 2 et
35 30 équivalents molaire et, de manière très préférentielle, entre 4 et 10 équivalents molaire.

L'invention a plus particulièrement pour objet un système catalytique tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulaire à base de styrène et de divinylbenzène à fonctions acide sulfonique.

De préférence, dans un système catalytique tel que défini ci-dessus, le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulée de type Amberlyst® ou Dowex®, et très préférentiellement une résine de type Amberlyst®.

Selon la présente invention, l'additif de (co)oligomérisation de formule (2) ainsi utilisé joue le rôle d'initiateur (ou de co-amorceur) de la (co)oligomérisation. Sa présence est indispensable car en l'absence d'un tel composé de formule (2), les réactions de (co)oligomérisation sont beaucoup plus lentes, conduisent à des rendements beaucoup plus faibles, ne sont pas reproductibles, et ne sont donc pas exploitables industriellement.

L'invention a plus particulièrement pour objet un système catalytique tel que défini ci-dessus, avec le composé de formule générale (2) dans laquelle

- 15 E représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 R^1 représente un atome d'hydrogène ;
 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;
 E_{14} est un atome de carbone ou de silicium ;
- 20 R_{14} , R'_{14} et R''_{14} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, alkyle, cycloalkyle, phényle, naphtyle, carboxy et alkoxycarbonyle,

et plus particulièrement,

- 25 E représente un atome d'oxygène ;
 R^1 un atome d'hydrogène ;
 R^2 un atome d'hydrogène ou un groupe de formule $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$ dans laquelle E_{14} représente un atome de carbone et R_{14} , R'_{14} et R''_{14} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle.
- 30 L'invention a plus particulièrement pour objet un système catalytique tel que défini ci-dessus et caractérisé en ce que l'additif de (co)oligomérisation de formule générale (2) est soit l'eau soit un alcool. Parmi les alcools, on peut citer par exemple le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-butanol ou le pentan-1-ol. De préférence, l'alcool utilisé dans un système catalytique tel que défini ci-dessus est

un alcool aliphatique et très préférentiellement l'alcool aliphatique est choisi parmi l'isopropanol et le pentan-1-ol.

L'invention a également pour objet un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle, procédé qui consiste à mettre en présence le ou
5 les monomères considérés, un système catalytique tel que défini ci-dessus constitué d'un catalyseur polymérique de type résine échangeuse d'ions à caractère acide fort (1) et d'un additif de (co)oligomérisation de formule générale (2) dans un solvant d'oligomérisation.

Le solvant de la réaction est choisi parmi les solvants qui n'interfèrent pas avec la
10 réaction catalytique elle-même. A titre d'exemple de tels solvants, on peut citer les hydrocarbures aromatiques (tels que le toluène, un xylène ou le mésitylène), éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements nitro (tel que le nitrobenzène), les éthers (tels que le méthyl*tertiobutyl*éther, le tétrahydrofurane ou le dioxane), les halogénures aliphatiques ou aromatiques (tels que le dichlorométhane,
15 le chloroforme, le dichloroéthane ou un dichlorobenzène).

Selon le procédé de la présente demande, les réactions sont conduites à des températures comprises entre -20° C et environ 150° C, de préférence entre 20° C et 80° C. Les durées de réaction sont comprises entre une heure et 64 heures, et de préférence entre 14 heures et 48 heures. La quantité de monomère par rapport à
20 l'additif de (co)oligomérisation est comprise entre 2 et 30 équivalents molaire et, de manière très préférentielle, entre 4 et 10 équivalents molaire. Le rendement d'un procédé de (co)oligomérisation selon la présente invention est en général supérieur à 80 % et peut même atteindre les 100 % dans des conditions relativement douces (40° C, quelques heures) comme illustré dans les exemples.

L'invention a plus particulièrement pour objet également un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide tel que défini ci-dessus, avec un système catalytique tel que défini ci-dessus et dont le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulaire à base de styrène et de divinylbenzène à fonctions acide sulfonique. De préférence, le catalyseur polymérique (1) est une résine
30 macroréticulée de type Amberlyst® ou Dowex®, et très préférentiellement une résine de type Amberlyst®.

L'invention a plus particulièrement pour objet également un procédé de (co)oligomérisation tel que défini ci-dessus, avec un système catalytique tel que défini ci-dessus et le composé de formule générale (2) dans laquelle

35 E représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R^1 représente un atome d'hydrogène ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$;

E_{14} est un atome de carbone ou de silicium ;

- 5 R_{14} , R'_{14} et R''_{14} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou aryle, dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, alkyle, cycloalkyle, phényle, naphtyle, carboxy et alkoxycarbonyle,

et plus particulièrement,

- 10 E représente un atome d'oxygène ;

R^1 un atome d'hydrogène ;

R^2 un atome d'hydrogène ou un groupe de formule $-E_{14}(R_{14})(R'_{14})(R''_{14})$ dans laquelle E_{14} représente un atome de carbone et R_{14} , R'_{14} et R''_{14} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- 15 L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide tel que défini ci-dessus, avec un système catalytique dont l'additif de (co)oligomérisation est soit l'eau soit un alcool. De préférence, l'alcool est un alcool aliphatique et très préférentiellement l'alcool aliphatique est choisi parmi l'isopropanol et le pentan-1-ol.

- 20 Le procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle selon la présente invention permet donc de contrôler la nature des extrémités de chaîne des (co)oligomères et convient particulièrement bien pour l'obtention de (co)oligomères d'extrémités acide-alcool ou ester-alcool comme illustré dans la partie expérimentale. En fin de réaction, la résine peut être séparée de l'oligomère par
25 simple filtration du milieu et la résine ainsi récupérée peut être réutilisée sans perte d'activité.

Le procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide selon la présente invention convient particulièrement bien pour l'obtention de (co)oligomères de masse comprise entre 300 et 5 000 Dalton, plus particulièrement entre 500 et 2 000 Dalton.

- 30 Le procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide selon la présente invention présente de nombreux avantages, en particulier,

- le système catalytique est constitué d'une résine échangeuse d'ions à caractère acide fort et d'un additif de (co)oligomérisation qui sont facilement accessibles et bon marché ;

- l'utilisation d'un additif comme initiateur de (co)oligomérisation permet non seulement d'améliorer très significativement le déroulement de la (co)oligomérisation mais également de contrôler précisément la longueur de chaîne qui est pratiquement égale au rapport initial monomère sur initiateur ;
- 5 - l'utilisation d'un additif comme initiateur de (co)oligomérisation permet également de contrôler la nature des extrémités de chaîne des (co)oligomères préparés ;
- 10 - la (co)oligomérisation peut être effectuée dans des conditions de température relativement douces, telles que 40° C, sans que les temps de réaction nécessaires à une conversion quasi-totale du ou des monomères ne dépassent quelques heures et au maximum 48 heures ;
- la distribution de masse des (co)oligomères obtenus est très étroite ; les indices de polydispersité des (co)oligomères obtenus selon la présente invention sont en effet compris entre 1,0 et 1,2 ;
- 15 - les (co)oligomères obtenus peuvent être facilement, rapidement et efficacement purifiés sans modification de leurs propriétés, la résine étant éliminée quantitativement par simple filtration.
- la résine ainsi récupérée garde ses propriétés et elle peut être réutilisée sans qu'une perte d'activité soit observée.
- 20 L'invention concerne enfin des oligomères ou co-oligomères du lactide et du glycolide obtenus ou susceptibles d'être obtenus par la mise en œuvre d'un procédé tel que décrit ci-dessus. De tels (co)oligomères sont de faible masse comprise entre 300 et 5 000 Dalton, et plus particulièrement entre 500 et 2 000 Dalton. De tels (co)oligomères peuvent également présenter des extrémités contrôlées acide-alcool
- 25 ou ester-alcool.

Les produits de formule générale (1) et (2) sont commerciaux ou peuvent être fabriqués par les méthodes connues de l'homme de métier.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans la présente demande ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient l'invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets et toutes autres références mentionnées dans la présente demande, sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

Exemple 1 : Préparation d'un oligomère du (D,L-lactide) à extrémités ester-alcool (Mw proche de 1 000 Da)

- 5 Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 3,00 g de D,L-lactide (0,021 mol), 20 mL de dichlorométhane, 3,00 g de résine Amberlyst® 15 (0,0135 mol d'acide) et 0,41 mL de pentan-1-ol (0,0037 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 45 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1 mL) et versé sous agitation sur du pentane (15 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 2,8 g d'oligomères (83 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines ($M_w = 1\,036$ Dalton, $M_w/M_n = 1,22$). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).
- 10
- 15
- 20

Exemple 2 : Préparation d'un oligomère du (D,L-lactide) à extrémités acide-alcool (Mw proche de 1 000 Da)

- Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 23,80 g de D,L-lactide (0,165 mol), 200 mL de dichlorométhane, 23,73 g de résine Amberlyst® 15 (0,111 mol d'acide) et 0,74 mL d'eau (0,041 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 48 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (6 mL) et versé sous agitation sur du pentane (120 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 20,1 g d'oligomères (82 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines ($M_w = 917$ Dalton, $M_w/M_n = 1,16$). La nature des extrémités de chaîne acide-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en
- 25
- 30
- 35

mode ions positifs, échantillon dissout dans l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 3 : Préparation d'un oligomère du (D,L-lactide) à extrémités ester-alcool ($M_w < 1\ 000\ Da$)

5 Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 3,00 g de D,L-lactide (0,021 mol), 20 mL de dichlorométhane, 3,12 g de résine Amberlyst® 15 (0,014 mol d'acide) et 0,59 mL de pentan-1-ol (0,0054 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 40 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la 10 résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1 mL) et versé sous agitation sur du pentane (15 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 3,2 g d'oligomères (89 %) sont obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel 15 Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines ($M_w = 597\ Dalton$, $M_w/M_n = 1,3$). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans 20 l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

Exemple 4 : Préparation d'un co-oligomère (D,L-lactide/glycolide) 80/20 à extrémités ester-alcool ($M_w < 1\ 000\ Da$)

Dans un tube de Schlenk muni d'un barreau aimanté et purgé sous argon, on introduit successivement 1,40 g de D,L-lactide (0,0097 mol), 0,30 g de glycolide 25 (0,0026 mol), 15 mL de dichlorométhane, 1,20 g de résine Amberlyst® 15 (0,006 mol d'acide) et 0,23 mL de pentan-1-ol (0,002 mol). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à 40° C pendant 40 heures. Les oligomères sont caractérisés par RMN du proton ; la conversion du monomère est supérieure à 95 %. Le rapport des intégrales des signaux correspondants à la partie polylactide (5,2 ppm) et 30 polyglycolide (4,85 ppm) permet d'évaluer la composition du copolymère à 79 % de lactide et 21 % de glycolide. Le milieu réactionnel est filtré pour éliminer la résine et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris avec du dichlorométhane (1 mL) et versé sous agitation sur du pentane (15 mL). Le surnageant est éliminé et après séchage sous vide, 1,45 g d'oligomères (86 %) sont 35 obtenus sous forme de liquide incolore visqueux. Selon une analyse par GPC (Gel Permeation Chromatography) à l'aide d'un étalonnage réalisé à partir de standards de

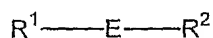
polystyrène (PS) de masses 400 à 400 000, l'échantillon est composé d'oligomères ayant des masses voisines ($M_w = 568$ Dalton, $M_w/M_n = 1,28$). La nature des extrémités de chaîne ester-alcool est déterminée par spectrométrie de masse (ionisation par électrospray, détection en mode ions positifs, échantillon dissout dans

5 l'acétonitrile avec une trace d'hydroxyde d'ammonium).

REVENDICATIONS

1. Système catalytique constitué

- (a) d'un catalyseur polymérique de type résine échangeuse d'ions à caractère acide fort (1), et
- 5 (b) d'un additif de (co)oligomérisation de formule générale (2)



(2)

dans laquelle

- E représente un élément du groupe 16 ;
 - R¹ représente un atome d'hydrogène ou de deutérium ;
 - 10 R² représente un atome d'hydrogène ou de deutérium, ou un groupe de formule -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄) ;
 - E₁₄ est un élément du groupe 14 ;
 - R₁₄, R'₁₄ et R''₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ; l'atome de deutérium ; l'un des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle,
 - 15 cycloalkyle ou aryle, et dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, hydroxy, alkyle, alkoxy, cycloalkyle, cycloalkoxy, aryle, aryloxy, carboxy, alkoxy-carbonyl, cycloalkoxy-carbonyl et aryloxy-carbonyl,
- pour la (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle.

- 20 2. Système catalytique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de monomère par rapport à l'additif de (co)oligomérisation est comprise entre 2 et 30 équivalents molaire et de préférence entre 4 et 10 équivalents molaire.

3. Système catalytique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulaire à base de styrène et de divinylbenzène à fonctions acide sulfonique.

- 25 4. Système catalytique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine macroréticulée de type Amberlyst® ou Dowex®.

5. Système catalytique selon la revendication 4, caractérisé en ce que le catalyseur polymérique (1) est une résine de type Amberlyst®.

6. Système catalytique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule générale (2) est tel que

- 5 E représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
 R¹ représente un atome d'hydrogène ;
 R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule
 -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄) ;
 E'₁₄ est un atome de carbone ou de silicium ;
 R₁₄, R'₁₄ et R''₁₄ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, ou l'un
 10 des radicaux substitués ou non-substitués suivants : alkyle, cycloalkyle ou
 aryle, dans lesquels le ou lesdits substituants sont choisis parmi : halo, alkyle,
 cycloalkyle, phényle, naphtyle, carboxy et alkoxy-carbonyle.

7. Système catalytique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule générale (2) est tel que

- 15 E représente un atome d'oxygène ;
 R¹ un atome d'hydrogène ;
 R² un atome d'hydrogène ou un groupe de formule -E₁₄(R₁₄)(R'₁₄)(R''₁₄) dans
 laquelle E₁₄ représente un atome de carbone et R₁₄, R'₁₄ et R''₁₄ représentent,
 indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

20 8. Système catalytique selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule générale (2) est soit l'eau soit un alcool.

9. Système catalytique selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'alcool est un alcool aliphatique.

10. Système catalytique selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'alcool aliphatique est choisi parmi l'isopropanol et le pentan-1-ol.

25 11. Procédé de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide par ouverture de cycle, procédé qui consiste à mettre en présence le ou les monomères considérés, un système catalytique tel que défini à l'une des revendications 1 à 10, et un solvant d'oligomérisation.

30 12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la température est comprise entre -20° C et environ 150° C.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le procédé s'effectue en solution à une température comprise entre 20° C et 80° C.

14. Procédé selon l'une des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que la durée de réaction est comprise entre une heure et 64 heures, et de préférence entre 14 heures et 48 heures.

5 15. Oligomères ou co-oligomères du lactide et du glycolide susceptibles d'être obtenus par la mise en œuvre d'un procédé selon l'une des revendications 11 à 14.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mm

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

INV

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		RS 010 FR - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		04 02 671
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
Système catalytique de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) Société par Actions Simplifiée 42 rue du Docteur Blanche F-75016 PARIS FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		BEN
Prénoms		Frédéric
Adresse	Rue	4 rue Georges Bidault
	Code postal et ville	31400 TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		BOURISSOU
Prénoms		Didier
Adresse	Rue	7 bis rue de Charlas
	Code postal et ville	31830 PLAISANCE DU TOUCH
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		CHERIF-CHEIKH
Prénoms		Roland
Adresse	Rue	C/ Paseo Farigola, 12
	Code postal et ville	08160 CASTELLDEFELS (BARCELONA) - Espagne
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

INV

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	RS 010 FR - AB/CG
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	04 02 671

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Système catalytique de (co)oligomérisation du lactide et du glycolide

LE(S) DEMANDEUR(S) :

SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)
Société par Actions Simplifiée
42 rue du Docteur Blanche
F-75016 PARIS
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1	Nom	DE SOUSA DELGADO
	Prénoms	Anne
Adresse	Rue	C/ Canal de la Infanta, 24-26, 1o1a
	Code postal et ville	08 71 51 01 MOILINS DE REI (BARCELONA) - Espagne
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	GRAULLIER
	Prénoms	Magalie
Adresse	Rue	75 rue Achille Viadieu
	Code postal et ville	31 14 00 TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	MARTIN-VACA
	Prénoms	Blanca
Adresse	Rue	91 avenue d'Italie
	Code postal et ville	31 4 010 TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)		

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)**DU (DES) DEMANDEUR(S)****OU DU MANDATAIRE**

(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 15 mars 2004

André BOURGOUIN, Mandataire

